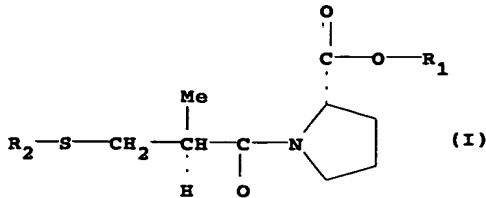


96-157005/16 TEISAN SEIYAKU KK 94.08.04 94JP-183354 (96.02.13) A61K 31/40, 9/06, 9/70 // C07D 207/16	B03 Prepn. contg. captopril analogue f r transdermal abs rption - useful for treating hypertensi n, has long-lasting antihypertensive effect and good transcutaneous absorption C96-049189	TEIS- 94.08.04 *JP 08040896-A 94.08.04 94JP-183354 (96.02.13) A61K 31/40, 9/06, 9/70 // C07D	B(7-A2A, 14-F2B)	B0179
Transdermal absorption prepn. comprises a base contg. a captopril analogue of formula (I).		R ₁ = 1-4C alkyl; and R ₂ = H or 2-4C acyl.	Also claimed is an adhesive prepn. which comprises an adhesive base and supportive body contg. a captopril analogue of formula (I).	



USE

(I) are used for the treatment of hypertension.

ADVANTAGE

(I) has long-lasting antihypertensive effect (over 42 hrs.), while conventional captopril adhesive preps. are effective for only 12 hrs. (I) show good transcutaneous absorption and are stable.

PREFERRED COMPOSITION

The prepn. contains 5-50 wt.% of (I) (pref. (I; R₁ = Et, R₂ = H)) in the base, i.e. 10-60 mg of captopril.

JP 08040896-A+

EXAMPLE

Ointment was formulated comprising 2% captopril ethyl ester, 60.8% Macrogol 400 (RTM), 30% Macrogol 4000 (RTM), 7% Macrogol 20000 (RTM) and 0.2% dibutylhydroxytoluene. (LD) (5pp039DwgNo.0/1)

JP 08040896-A

96-157006/16 TOKYO TANABE CO 94.07.28 94JP-176971 (96.02.13) A61K 31/415, 9/08, 47/10, 47/16, 47/44	A96 B03 Liquid xiconazole nitrite for external use, to treat mycosis - contains oxiconazole nitrate, solubilising agent, water and crotamiton. C96-049190	TANB 94.07.28 *JP 08040898-A 94.07.28 94JP-176971 (96.02.13) A61K 31/415, 9/08, 47/10, 47/16, 47/44	A(10-E7B, 10-E8A, 12-V1) B(7-D9, 14-N17) .2	B0180
Liquid oxiconazole nitrate comprises 0.3 to 3.0 wt.% of oxiconazole nitrate, 5 to 30 wt.% of solubilising agent, 40 to 80 wt.% of water and 1 to 10 wt.% of crotamiton. It also contains 5 to 30 wt.% of lower alcohol, 1 to 6 wt.% of polyoxyethylene hardened castor oil 60, pH adjusting agent (pH 7 to 10) and organic base.	<u>USE/ADVANTAGE</u> The prepn. is used for external treatment of mycosis. The prepn. shows good penetration into the corneum and causes no skin irritation. The prepn. causes no crystal sedimentation and is stable. The prepn. comprised 1 wt.% of oxiconazole nitrate, 20 wt.% of polyethylene glycol 400, 5 wt.% of crotamiton, 5 wt.% of ethanol, 65.88 wt.% of distilled water, 3 wt.% of polyoxyethylene (60)hardened castor oil and 0.12 wt.% of NaOH (pH of the prepn., 8). The prepn. showed penetration of 214.3 micro g in the model skin test using silicone membrane, while the conventional oxiconazole liquid prepn. showed penetration of 27.1 micro g. The prepn. retained 98.9% of the drug when kept at 60 degrees C for a month. (5pp039DwgNo.0/0)			JP 08040898-A



用済後は知的財産部
へ返却願います。

10

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-40896

(43) 公開日 平成8年(1996)2月13日

(51) Int. Cl.

A61K 31/40

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

ABU

AEQ

S

9/06

9/70

34E

// C07D207/16

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全7頁)

(21) 出願番号

特願平6-183354

(22) 出願日

平成6年(1994)8月4日

(71) 出願人 000215844

帝三製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72) 発明者

日月 台房

東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番5号 帝三
製薬株式会社内

(72) 発明者

日高 修文

東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番5号 帝三
製薬株式会社内

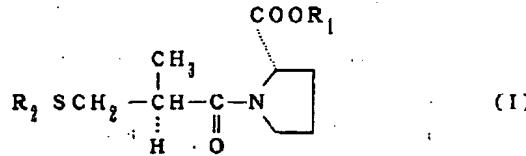
(74) 代理人 弁理士 前田 純博

(54) 【発明の名称】カプトプリル類似体からなる医薬製剤

(57) 【要約】

【目的】血圧降下作用に優れたカプトプリル類似体を含
有する経皮吸収製剤を提供する。

【構成】一般式 (I)

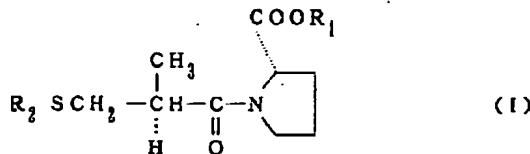


(式中、R₁ は炭素数1～4のアルキル基を示し、R₂ は水素原子又は炭素数2～4のアシル基を示す。) で表
されるカプトプリル類似体を含有する基剤からなる経皮
吸収製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、R₁は炭素数1～4のアルキル基を示し、R₂は水素原子又は炭素数2～4のアシル基を示す。)で表されるカプトプリル類似体を含有する基剤からなる経皮吸収製剤。

【請求項2】 経皮吸収製剤が基剤としての粘着基剤と支持体とからなる貼付剤である請求項1に記載の経皮吸収製剤。

【請求項3】 該カプトプリル類似体の該基剤中における含有量が約5～50重量%であって、該カプトプリル類似体の1製剤中の含有量が約10～60mgである請求項2記載の経皮吸収製剤。

【請求項4】 R₁がエチル基で、R₂が水素原子である請求項1～3項のいずれか1項に記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、安全性の高い新規なる血圧降下剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 高血圧は、重大な成人病の1つである。かかる高血圧を治療する薬としては、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、サイアザイド系利尿薬、中枢神経抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などが症状に応じて使い分けられたり、併用されたりしている。

【0003】 これらの薬物のほとんどは経口剤であり、最近では消化管内の溶出を制御することにより持続時間を24時間とした薬剤もみられるが、効果の持続時間はほとんどが12時間以内である。

【0004】 薬物による血圧の降下においては、多くの場合薬物血中濃度と血圧低下の間にはほぼ比例関係が認められるが、経口で薬物を投与した場合、薬物の血中濃度は投与後1～5時間に最大血中濃度となり、以降ほぼ指數的に低下し、8～12時間後には最大血中濃度の半分近くとなるのが普通である。

【0005】 したがって、必要な血圧低下を得るために必要十分な最適な範囲の血中濃度を維持することは實際には難しく、平均的にみて有効な血中濃度を維持する治疗方法が臨床での試験により確立されるのが現状である。しかし、投与後の初期にあらわれる必要以上の薬物濃度のために、立ちくらみ等の副作用を伴うことが多い。

【0006】 かかる問題に対処するために、血中濃度を一定に保つのに有効な方法として経皮投与が注目さ

れている。冠血管拡張剤のニトログリセリンや硝酸イソソルビドにおいては、経皮吸収製剤が着実に経口剤にとって代わりつつある。

【0007】 かかるニトログリセリンや硝酸イソソルビドは非常に経皮吸収され易いため、薬物の代謝も大きいが、結果的に経皮吸収に適していると考えられる。

【0008】 しかし、一般的に血圧降下剤は、経皮吸収性が悪く、たとえ製剤化しても、結果として必要とする貼付面積が大きくなり、皮膚刺激等の副作用が大きくなるため経口剤に比較して臨床的有用性が高くならない等の問題がある。

【0009】 かかる事情から、経皮吸収性の良好な血圧降下剤が望まれている。かかる経皮吸収の降圧剤の研究の主力は、従来、経口剤、注射剤として使用されている薬物をそのまま用い、製剤的に経皮吸収性を高めるための工夫や、経皮吸収促進剤の開発が中心となっている。

【0010】 一方で、薬効の確立された薬剤を化学的に修飾して、もともとの薬効を維持させた上で経皮吸収に適した薬剤にしようとする、いわゆるプロドラッグ化の考えも提案されているが、まだ緒についたばかりであり、試行錯誤の段階である。

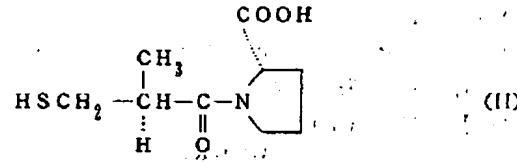
【0011】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、高血圧用薬剤の中で比較的副作用の少ないものとして近年注目されてきているアンジオテンシン変換酵素阻害剤、特にその代表的薬物であるカプトプリルに注目し、その類似体について鋭意検討した。

【0012】 カプトプリルは、以下の一般式(II)

【0013】

【化2】



【0014】 を有する化合物であり、融点103～104°Cの固体である。

【0015】 カプトプリル類似体が経皮吸収に適したものであるためには、(1)類似体は、カプトプリルそのものより経皮吸収性が優れること、(2)類似体は、カプトプリルに相当する薬効を維持していることが望ましく、その他にも類似体の安定性は十分であることが望ましい。

【0016】 カプトプリルを化学的に修飾するとき、修飾できる部位及び修飾する反応基はほとんど無限に考えられる。そして、現在の経皮吸収理論の実情からは、どのように化学修飾すれば本発明の目的を達成できるかを予測することは非常に困難である。

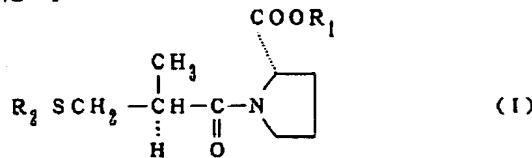
【0017】 本発明者らは、多くの検討の中からカプトプリルを一般式(I)で表される化合物とすることが好

3

ましいことを見出した。

【0018】

【化3】

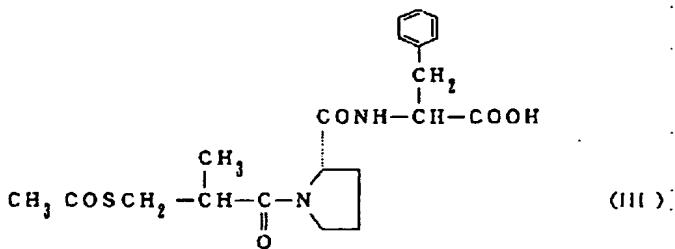


【0019】(式中、 R_1 は炭素数1~4のアルキル基を示し、 R_2 は水素原子又は炭素数2~4のアシル基を示す。)

カプトプリルについては、従来から経口剤としても持続性を高めたり、副作用を軽減するためにプロドラッグ化の検討がなされており、そのうちのいくつかは製剤として市販されている。それらの検討は式(I)の R_2 を水素以外の反応基で置換したものであったり、持続性をもたせるために R_1 を他の置換基でおきかえたものであり、その代表的なものは式(III)で示されるアセラブリルである。

【0020】

10 【化4】



【0021】しかし、アセラブリルはカプトプリルよりはるかに経皮吸収に関しては困難であった。

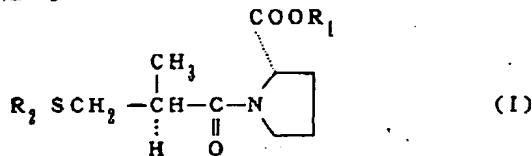
【0022】そこで、本発明者らは各種の誘導体を評価した結果に基づきプロリン骨格に着目し、その-COOH基のエステル置換体-COOR₁を合成し、その経皮吸収性及び薬理について調査した結果、 R_1 としてメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基を用いたとき、特に経皮吸収性が母体であるカプトプリルよりも大きくなること、またこれらの置換体がカプトプリルと同様の薬理作用を示すことを見い出した。これらのエステル体の特徴は、母体であるカプトプリルが固体であるのに対し、室温で液体であることである。

【0023】 R_1 をエステル化した経皮吸収の効果は、式(I)の R_2 が水素原子以外のアシル基である場合も確認された。

【0024】すなわち本発明は、一般式(I)

【0025】

【化5】



【0026】(式中、 R_1 は炭素数1~4のアルキル基を示し、 R_2 は水素原子又は炭素数2~4のアシル基を示す。)で表されるカプトプリル類似体を含有する基剤からなる経皮吸収剤である。

【0027】本発明の式(I)で表されるカプトプリル類似体において、 R_1 は炭素数1~4のアルキル基を表し、そのようなアルキル基としては具体的にメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチ

ル基、sec-ブチル基、t-ブチル基等を挙げることができる。これらのなかでもエチル基を好ましいものとして挙げることができる。

【0028】また R_2 は水素原子又は炭素数2~4のアシル基を示し、そのようなアシル基としてはアセチル基、プロピオニル基、(n-, i-)ブチリル基等を挙げができるが、これらのなかでも R_2 としては水素原子又はアセチル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

【0029】 R_1 と R_2 の好ましい組み合せとしては、 R_1 がエチル基で R_2 が水素原子又はアセチル基である場合、なかでも R_1 がエチル基で R_2 が水素原子である場合がより好ましい。

【0030】本発明のカプトプリルエステル誘導体を製造する方法としては、カプトプリルをエステル化する方法、あるいはプロリンの該エステルをアシル化する方法などがある。

【0031】カプトプリルをエステル化する方法は、通常の化学的手段を用いることができる。例えば、必要に応じ、例えばカプトプリルのジスルフィド体等のSH基の保護されたカプトプリルを、目的のエステルのアルコール中で塩化チオニル、塩化ホスホリルなどの結合剤とともに反応させた後、必要に応じSH基の脱保護することにより目的のエステルを製造することができる。

【0032】また、L-プロリンの該エステルをアシル化する方法は、通常のアミノ酸エステルのアシル化で用いられる化学的手段を用いることができる。例えば、必要に応じSH基の保護された[2S]-3-メルカプト-2-メチル-プロピオン酸またはそのカルボキシル基における反応性誘導体とL-プロリンエステルを反応後、必要に応じSH基の脱保護することにより製造する

50

ことができる。

【0033】本発明の効果はプロリン構造の $-COOH$ 基をメチル、エチル、プロピル基、ブチル基でエステル化することにより得られるのであり、母体のカプトプリルにその性質に本質的に影響しない範囲で、その一部に置換基を導入することにより化学修飾しても得られるであろう。

【0034】本発明の経皮吸収剤とは例えば貼付剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション等の液剤等の経皮吸収製剤をいう。特に、本発明のカプトプリル類似体は、高血圧薬として副作用を少なくして、長時間安定して用いることにより従来の経口剤に比較してメリットを發揮できるのであるが、この目的に最も適する剤型は貼付剤であるためこれら経皮吸収剤のうちでも貼付剤が好ましい。

【0035】このような貼付剤としては従来公知の粘着基剤と支持体とからなるものが挙げられ、本発明のカプトプリル類似体を粘着剤中に含有させ、支持体をとりつけて所定の大きさに裁断することによって得られる。

【0036】本発明のカプトプリル類似体とともに用いる粘着剤としては、公知のアクリル系粘着剤、シリコーン系粘着剤、ゴム系粘着剤等が挙げられるが、これらの粘着剤は単独で用いてもよく、あるいは混合して用いてもよい。また、本発明のカプトプリル類似体を含有する異なる粘着剤を積層して用いることもできる。なかでもアクリル系粘着剤が薬物との親和性が高く、また経皮吸収性も良好であり、好ましい。

【0037】支持体としては、ポリエチレンやポリプロピレンのようなポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレートやポリエチレンナフテートのようなポリエステル、ナイロン66やナイロン6のようなポリアミド、エチレーン酢酸ビニル共重合体等からなるフィルムを用いることができる。これらのフィルムは、単体で用いてもよく、複合したり、また積層して用いてもよい。

【0038】本発明において、カプトプリル類似体は基剤中に任意の量を含有せしめられるが、好ましくは約5~50重量含有させることができるが、例えば貼付剤とする場合には、粘着剤中の好ましい範囲は粘着剤に対して約5~50重量%である。特に好ましくは約7~4

0重量%である。また、本発明のカプトプリル類似体はヒト用貼付剤とするとき、製剤1枚当りの薬物量としては約3~100mgとするのが好ましい。特に好ましい含量は約10~60mgである。

【0039】また、本発明の経皮吸収剤のうち、軟膏剤、液剤等は、それぞれ従来公知の賦形剤等を用いて目的とする軟膏剤、液剤等を得ることができる。

【0040】本発明の経皮吸収剤には公知の経皮吸収促進剤、安定剤、溶解補助剤、充填剤、着色剤、皮膚刺激防止剤等を併用することができる。

【0041】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。なお、実施例中、「%」は「重量%」を示す。

【0042】【実施例1】(1) カプトプリルメチルエステル

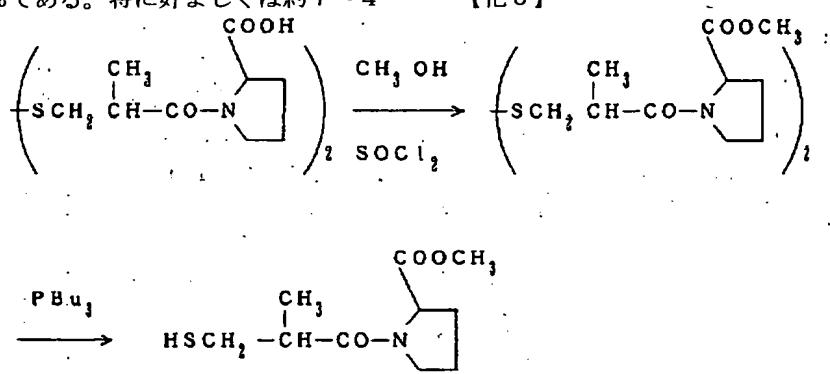
(A) カプトプリルジスルフィド体2.18g(5ミリモル)にメタノール25ml、ジクロロメタン10ml及びN,N-ジメチルホルムアミド0.1mlを加えた液をかき混ぜながら、塩化チオニル3mlを窒素ガス雰囲気下15分間にわたり滴下し、その後20分間かき混ぜた。減圧濃縮後、残留物にアセトニトリル35ml及びメタノール10mlを加えて溶かし、1N塩酸5ml及びトリプチルホスフィン2.9gを加え、4時間かき混ぜた。減圧濃縮し、残留物をジクロロメタンに溶かし、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オイル状のカプトプリルメチルエステルを1.96g(収率82%)を得た。

【0043】カプトプリルメチルエステルの物性値

30 TLC(キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)): Rf = 0.23
IR(液膜): 2550cm⁻¹(-SH)、1742cm⁻¹(エステルC=O)、1639cm⁻¹(アミドC=O)
NMR(270MHz, CDCl₃): δ 4.52(1H, C(H))、δ 3.72(3H, -OCH₃)、δ 1.22(3H, -CH₂(CH₃)₂CO)反応経路は以下の通りであった。

【0044】

【化6】



【0045】(B) (A)で得たカプトプリルのメチルエステルを3.5μのポリエチレンテレフタレートからなる支持体をとりつけたアクリル酸2-エチルヘキシル90%、メチルメタアクリル酸7%、アクリル酸3%からなるアクリル系粘着剤中に、カプトプリル換算5%（メチルエステルの場合5.34%）を含有させた粘着層の厚みが40μmであり、面積30cm²の貼付剤を得た。

【0046】(C) (B)で得た貼付剤を平均体重340g(n=4)の除毛した雄SHRラットの背部に貼付し、貼付24時間での薬物経皮吸収量及び貼付時の血圧の変動を調べた。薬物の経皮吸収量は貼付前後の薬物量から計算して求めた。血圧の変動は夏目製作所製の尾動脈圧測定装置により求めた。結果を表1及び図1に示した。

【0047】[実施例2] (2) カプトプリルエチルエステル

(A) メタノールの代わりにエタノールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルエチルエステルを2.04g(収率83%)得た。

【0048】カプトプリルエチルエステルの物性値

TLC(キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)): Rf = 0.30

IR(液膜): 2550cm⁻¹ (-SH)、1740cm⁻¹ (エステルC=O)、1638cm⁻¹ (アミドC=O)

NMR(270MHz, CDCl₃): δ 4.53 (1H, C(1)-H)、δ 4.17 (2H, -OCH₂CH₃)、δ 1.26 (3H, -CH₂CH₃)、δ 1.22 (3H, -CH(CH₃)-CO-)

(B) このエチルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0049】[実施例3] (3) カプトプリリソプロピルエステル

(A) メタノールの代わりに2-プロパンオールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリリソプロピルエステルを2.18g(収率84%)得た。

【0050】カプトプリリソプロピルエステルの物性値

TLC(キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)): Rf = 0.35

IR(液膜): 2550cm⁻¹ (-SH)、1737cm⁻¹ (エステルC=O)、1637cm⁻¹ (アミドC=O)

NMR(270MHz, CDCl₃): δ 5.03 (1H, -OCH₂CH₃)、δ 4.50 (1H, C(1)-H)、δ 1.22 (6H, -OCH₂CH₃)、δ 1.22 (3H, -CH(CH₃)-CO-)

(B) このイソプロピルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0051】[実施例4] (4) カプトプリルブチル

エステル

(A) メタノールの代わりに1-ブタノールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルブチルエステルを2.22g(収率81%)得た。

【0052】カプトプリルブチルエステルの物性値

TLC(キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(1:1)): Rf = 0.39

IR(液膜): 2550cm⁻¹ (-SH)、1740cm⁻¹ (エステルC=O)、1637cm⁻¹ (アミドC=O)

10 NMR(270MHz, CDCl₃): δ 4.55 (1H, C(1)-H)、δ 4.12 (2H, -OCH₂CH₂CH₂C_H₃)、δ 1.59 (2H, -OCH₂CH₂CH₂C_H₃)、δ 1.37 (2H, -OCH₂CH₂CH₂CH₂C_H₃)、δ 1.22 (3H, -CH₂(CH₃)-CO-)、δ 0.92 (3H, -OCH₂CH₂CH₂CH₂C_H₃)

(B) このブチルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0053】[比較例1] カプトプリル

実施例1でカプトプリルメチルエステルの代わりにカプトプリル(SIGMA製)1.0gを用い、同様にしてカプトプリル含有貼付剤を得た。このカプトプリルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0054】[比較例2] (1) カプトプリルヘキシルエステル

(A) メタノールの代わりに1-ヘキサンオールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルヘキシルエステル2.35g(収率78%)を得た。

【0055】カプトプリルヘキシルエステルの物性値

TLC(キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(2:1)): Rf = 0.27

IR(液膜): 2550cm⁻¹ (-SH)、1739cm⁻¹ (エステルC=O)、1637cm⁻¹ (アミドC=O)

(B) このヘキシルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0056】[比較例3] (2) カプトプリルオクチルエステル

(A) メタノールの代わりに1-オクチノールを用いた以外は実施例1と同様にしてオイル状のカプトプリルオクチルエステル2.44g(収率74%)を得た。

【0057】カプトプリルオクチルエステルの物性値

TLC(キーゼルゲル60、シクロヘキサン・酢酸エチル(2:1)): Rf = 0.30

IR(液膜): 2550cm⁻¹ (-SH)、1738cm⁻¹ (エステルC=O)、1638cm⁻¹ (アミドC=O)

(B) このオクチルエステルを用いて実施例1と同様にして得た貼付剤による経皮吸収量も表1に示した。

【0058】

【表1】

カブトブリル誘導体の合成及びヘアレスラットにおける経皮吸収量

(n=4平均)

N.o.	カブトブリル類似体	経皮吸収量(カブトブリル換算) (mg/24hrs/cm ²)
実施例1	カブトブリルメチルエステル	0.45
" 2	カブトブリルエチルエステル	0.46
" 3	カブトブリル-n-プロピルエステル	0.42
" 4	カブトブリル-n-ブチルエステル	0.38
比較例1	カブトブリル	0.33
" 2	カブトブリル-n-ヘキシルエステル	0.30
" 3	カブトブリル-n-オクチルエステル	0.12

【0059】表1から本発明の貼付剤ではカブトブリル(比較例)に比べると約15%~40%もの経皮吸収量の増加が認められることが判る。なお、実施例1~4のカブトブリルメチルエステル~ブチルエステルにおいて、R₂がアセチル基である場合のカブトリル類似体を有効成分とする貼付剤を実施例1と同様にして得てこれ

らの貼付剤の経皮吸収量を測定した結果、実施例4の貼付剤に少し劣る程度の経皮吸収量が得られた。

【0060】[実施例5] 軟膏剤の製造
次の处方でカブトブリルエチルエステルの2%軟膏剤を製造した。

处方

カブトブリルエチルエステル	2	%
マクロゴール400	60.8	%
マクロゴール4000	30	%
マクロゴール20000	7	%
ジブチルヒドロキシトルエン	0.2	%

[実施例6] クリーム剤の製造

次の处方でカブトブリルエチルエステルの1%クリーム

处方

カブトブリルエチルエステル	1	%
プロピレングリコール	6	%
フタル酸ジブチル	1.9	%
ステアリン酸	5	%
モノステアリン酸グリセリン	5	%
モノステアリン酸ポリエチレンソルビタン	3.8	%
モノステアリン酸ソルビタン	1.2	%
メチルパラベン	0.06	%
プロピルパラベン	0.03	%
エデト酸ナトリウム	0.03	%
ジブチルヒドロキシトルエン	0.1	%
精製水	57.78	%

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は本発明の実施例1で得られたカブトブリルメチルエステルを含有する貼付剤と比較例のカブトブ

剤を製造した。

リルを含有する貼付剤をラットに貼付した場合の血圧変動を示す。

【図 1】

カブトブリル類似体貼付剤貼付後の血圧変動

